

学位授与番号	医博甲第1356号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏名	木 嶋 保
学位論文題目	ウサギ脳損傷モデルにおけるインターロイキン-8 (IL-8) の役割
論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏
	副 査 教 授 山 本 健 一
	教 授 高 守 正 治

内容の要旨及び審査の結果の要旨

頭部外傷後に続発する二次的脳損傷は予後を悪化させる重要な因子である。二次的脳損傷の機序としては血液脳関門 (BBB) の破綻に伴う脳浮腫の発生、浸潤した炎症細胞から放出される活性酸素や蛋白分解酵素による組織障害が知られているが、近年、炎症浸潤細胞の中でも好中球の重要性が特に注目されている。最近では、脳虚血後再灌流障害モデルにおいてインターロイキン-8 (interleukin-8, IL-8) が検出され、抗IL-8抗体の投与により脳浮腫が抑制されることが報告されており、BBBとIL-8の関与が注目されている。本研究においては、ウサギ凍結脳損傷モデルを用いて脳損傷後の脳浮腫の発生とIL-8との関係について検討した。

実験動物としては、ニュージーランド種雌ウサギ計72匹使用した。全身麻酔後、頭蓋骨に内板のみを薄く残すように穴を開け、液体窒素を満たしたアルミ製凍結損傷用プローブを頭蓋骨内板に60秒間圧着し、ウサギ凍結脳損傷モデルを作成した。凍結脳損傷群として凍結脳損傷6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、7日後に脳組織を摘出し、正常対照群および偽手術群と比較した。また、凍結脳損傷後に10mgの抗IL-8抗体を静脈内投与した群と、対照としてミエロマ蛋白10mgを同様に静脈内投与した群を作成した。脳浮腫の程度は脳水分含有率で評価し、IL-8の発現は免疫組織化学的に検討した。得られた結果は以下の如くに要約される。

1. 凍結損傷モデルで脳浮腫は24～48時間で最大となった。
2. 組織学的には、6時間後に好中球主体の炎症細胞はクモ膜下腔細静脈内皮細胞への接着およびクモ膜下腔への浸潤を認めた。脳実質への炎症細胞の浸潤は、6時間後ではリンパ球優位で、その後は好中球が主体となった。
3. 抗IL-8中和抗体の静脈内投与により、BBBの透過性が抑制され、脳浮腫および浮腫組織の出血が軽減した。
4. 抗IL-8中和抗体の静脈内投与により、脳損傷後の好中球主体の炎症細胞の浸潤が抑制された。
5. 免疫組織化学染色により、好中球およびリンパ球にIL-8の陽性所見を認めた。

以上より頭部外傷後の二次的脳損傷にIL-8が関与しており、抗IL-8中和抗体の投与により二次的脳損傷を抑制することが示された。本研究は、外傷後の二次的脳損傷の病態にIL-8が関与することを初めて明らかにしたものであり、神経外傷学のみならず神経免疫学の発展に寄与する労作と評価された。